

NANOCÁPSULAS COMO UMA TENDÊNCIA PROMISSORA NA ÁREA COSMÉTICA: A IMENSA POTENCIALIDADE DESTE PEQUENO GRANDE RECURSO

CLARISSA SCHMALTZ¹.
JUCIMARY VIEIRA DOS SANTOS².
SÍLVIA STANISÇUASKI GUTERRES³.

1. Acadêmica do Curso de Farmácia - Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, UFRGS.
2. Dotoranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, UFRGS.
3. Professor Doutor, disciplina de Farmacotécnica e Cosmetologia, Faculdade de Farmácia, UFRGS, 90.610-000, Av. Ipiranga 2752, Porto Alegre - RS - Brasil.
Autor responsável (S.S. Guterres) E-mail: nanoc@farmacia.ufrgs.br

1. INTRODUÇÃO

A busca do ser humano pela beleza é algo que sempre existiu, mesmo quando não eram disponíveis os recursos que temos, hoje em dia. No entanto, nos últimos tempos, é evidente o aumento da preocupação de mulheres e homens com a aparência visual. Esta postura começa com um maior cuidado com a pele, seja no intuito de corrigir imperfeições, seja na tentativa de prevenir e/ou retardar o aparecimento dos sinais de envelhecimento. Esta “nova ordem” se explica, em parte, pela ampla divulgação de padrões de beleza, e pela maior valorização da aparência pelo mercado de trabalho.

Nos últimos anos, têm ocorrido avanços na área cosmética, realizados pelas empresas de ponta do setor, sendo esta uma área em franca expansão com fins dos mais lucrativos. Um marco fundamental para a indústria cosmética está centralizado em pesquisas de novos sistemas para incorporação de ativos cosméticos (MAGDASSI, 1997).

A evolução da tecnologia tem permitido a produção de formulações cosméticas mais eficazes e estáveis, solucionando problemas estéticos pela diversificação na possibilidade de escolha dos produtos, desde os tradicionais hidratantes, os autobronzeadores, anti-rugas, e os recentes produtos para tratamentos direcionados à prevenção da celulite, estrias, gordura localizada e outros.

Os avanços nas pesquisas cosméticas refletem uma tendência tecnológica mundial em todos os setores de produção, que pode ser traduzida em “quanto menor, melhor”. Denomina-se esta revolução de nanotecnologia, cujo termo é originário de uma unidade de medida que equivale a 10^{-9} metros (um milionésimo de milímetro). O que pode nos oferecer? Quais as vantagens? A resposta é uma infinidade de benefícios e facilidades em todas as áreas de atuação, desde chips de computadores cada vez menores, até sistemas mais eficientes para veicular e aumentar a eficácia de fármacos no organismo.

Dentre os sistemas propostos, encontra-se uma nanoes-

trutura chamada nanocápsula, que, aos poucos, começa a ser um sistema tecnológico disponível para incorporação de substâncias ativas, resultando no surgimento de alguns produtos no mercado. Em se tratando de produtos cosméticos, a substância ativa, ao invés de ser adicionada diretamente no veículo cosmético, ou seja, na forma livre, é encapsulada em vesículas nanométricas – as nanocápsulas.

Estas vesículas proporcionam um modo diferente de carrear e distribuir as substâncias ativas, oferecendo vantagens: 1) protegem o ativo da degradação por diminuir seu contato com o restante da formulação, 2) proporcionam uma maior performance da substância ativa na pele por permitirem uma liberação gradual da substância, concomitantemente com o aumento do tempo de contato com a pele, evitando possíveis irritações locais que poderiam ocorrer, se o ativo estivesse livre, isto é, se todo ele estivesse disponível para agir, de uma só vez (CUA *et al.*, 1990; KUMAR, 2000; LBOUTONNE *et al.*, 2002; JIMÉNEZ *et al.*, 2004).

O material técnico-científico disponível sobre nanocápsulas é abundante no que diz respeito a estas nanoestruturas como carreadoras de fármacos (KREUTER, 1994; SOPPIMATH *et al.*, 2001), havendo diversos estudos demonstrando a sua eficácia terapêutica e tecnológica. Por outro lado, ainda existem poucos trabalhos a respeito destas vesículas poliméricas como sistemas carreadores para substâncias com finalidade de uso na cosmetologia, tendo apresentado resultados animadores quanto ao seu desempenho quando adicionadas a veículos para aplicação tópica sobre a pele. Na verdade, a maioria das pesquisas tem seu foco centralizado pelos laboratórios fabricantes de cosméticos – pesquisas às quais não se tem acesso devido à proteção das informações sobre formulações por parte das empresas.

Desta forma, este trabalho busca demonstrar as aplicações cosméticas das nanocápsulas no mercado brasileiro, procurando evidenciar os seus benefícios e potencialidades, nesta área, caracterizando as nanoestruturas aplicadas a cosméticos. Para tanto, buscou-se em bases de dados o material técnico-científico disponível a respeito, juntamente com um levantamento dos produtos disponíveis no mercado cosmético contendo nanocápsulas.

2. DEFINIÇÕES

2.1 A pele

A pele é o principal alvo, no corpo humano, de agressões exógenas, protegendo-nos de fatores climáticos nocivos, como o frio e vento, de radiações ultravioleta e da perda de água endógena. É composta por três camadas: epiderme, derme e hipoderme. A epiderme é o tecido superficial da pele, e sua camada superior, o estrato córneo, é uma barreira efetiva contra um vasto número de substâncias (WELSS *et al.*, 2004).

Além dos fatores externos acima citados, há diversas condições que influenciam as características da pele e suas propriedades biomecânicas, tais como sexo, idade, área corporal, características genéticas e patologias (MANSCHOT & BRAKKEE, 1987; CUA *et al.*, 1990; PIÉRARD & LAPIÈRE, 1997; WISSING & MÜLLER, 2003). A epiderme possui um importante papel na resistência da pele a agressões mecânicas, e esta resistência é dependente de suas propriedades hidrofílicas e lipofílicas (LÉVEQUE & DE RIGAL, 1985; WISSING & MÜLLER, 2003), por isso um aumento na hidratação e nutrição melhora a resistência contra deformações (WISSING & MÜLLER, 2003).

A aplicação de cosméticos é um recurso importante para a manutenção da saúde da pele e, conseqüentemente, de sua beleza. Através deles pode-se mantê-la hidratada e nutrida. Para o desenvolvimento de novos produtos cosméticos, seus efeitos positivos na hidratação e viscoelasticidade da pele são importantes critérios

a serem considerados (EDWARDS & MARKS, 1995; WISSING & MÜLLER, 2003). Estes efeitos podem ser influenciados por veículos adequados ou pelos ativos que são incorporados na formulação (WISSING & MÜLLER, 2003).

Neste contexto, veículos com propriedades de liberação controlada de substâncias ativas podem ser de grande utilidade para formulações dermatológicas (JENNING *et al.*, 2000). Substâncias ativas irritantes, tais como peróxido de benzoíla (WESTER *et al.*, 1991; JENNING *et al.*, 2000) ou tretinoína (MASINI *et al.*, 1993; SCHÄFER-KORTING *et al.*, 1994; JENNING *et al.*, 2000), tendem a ser menos irritante se aplicadas em sistemas de liberação controlada, que também podem reduzir a absorção sistêmica da substância (EMBIL & NACHT, 1996; JENNING *et al.*, 2000).

Em geral, o principal propósito de um cosmético é proteger, modular e retardar o processo de envelhecimento da pele (DANIELS, 2001). Para protegê-la das agressões, um produto cosmético apropriado deve conter componentes com atividade específica, distribuindo e causando adesão ou penetração das moléculas ativas na epiderme, a fim de obter melhores resultados (MAGDASSI, 1997).

2.2 Sistemas de liberação de substâncias ativas na pele

Pode-se dizer que o desenvolvimento de novos sistemas de liberação em cosméticos foi influenciado principalmente pelo estudo de novos tensoativos sintéticos e pela maior compreensão da estrutura e função da pele em relação à absorção percutânea, tendo sido intensamente estudados, ao longo dos anos (NACHT, 1995; MAGDASSI, 1997).

Entre os fatores que afetam a absorção cutânea estão as propriedades físico-químicas do próprio ativo, as especificações do veículo, e o estado fisiológico da pele. As emulsões foram os primeiros sistemas de liberação de ativos cosméticos na pele, e constituem uma dispersão cuja fase dispersa é composta por gotículas de um líquido, distribuídas em um veículo no qual é miscível, a fase dispersante, (ANSEL *et al.*, 2000) por intermédio de um tensoativo.

O veículo pode exercer uma forte influência no resultado esperado de um produto, demonstrando ser uma ferramenta chave para o desenvolvimento de formulações. Aliado à importância da qualidade e do avanço tecnológico, um outro fator a se destacar é que a característica externa do produto final representa um aspecto relevante nas formulações.

Desta forma, a inovação de produtos cosméticos não é medida apenas pela performance dos componentes ativos e do excipiente, mas também pelo impacto psicológico sobre o consumidor (MAGDASSI, 1997). Devido ao exposto, atualmente, as formulações para o cuidado da pele devem satisfazer altos padrões de eficácia, compatibilidade com a pele e apelo estético e sensorial.

Nos últimos anos, a performance e o marketing estão aliados aos produtos destinados ao cuidado da pele. Novos excipientes, refinadas técnicas de processamento e um melhor conhecimento das propriedades físico-químicas têm levado ao desenvolvimento de novos conceitos.

As nanoemulsões, nanopartículas lipídicas, lipossomas e nanocápsulas são exemplos de alguns dos avanços resultantes de pesquisas, já estando presentes em produtos contemporâneos para o cuidado da pele (DANIELS, 2001).

Os lipossomas consistem de pequenas vesículas esféricas compostas por uma bicamada de fosfolípidios envolvendo um centro aquoso. São estudados há mais tempo e têm sido largamente utilizados em cosméticos, entretanto, altas doses de fosfolípidios aplicados topicamente por um longo período podem levar a irritações na pele normal e seca. Igualmente, tem sido mencionado

que devido a um mecanismo de *feedback* bioquímico, a aplicação de fosfolípidios em longo prazo pode ter um impacto no metabolismo lipídico da derme (DANIELS, 2001).

Além do mais, o trabalho de desenvolvimento de lipossomas tem sido limitado, devido a problemas inerentes à sua estrutura, tais como uma baixa eficiência na encapsulação e pobre estabilidade, durante o armazenamento (SOPPIMATH *et al.*, 2001; WEISS, 2001).

Diante do exposto, recentemente, as nanopartículas poliméricas biodegradáveis, dentre as quais as nanocápsulas, têm atraído uma atenção considerável, em relação aos lipossomas, como dispositivos potenciais para a liberação de moléculas ativas no organismo (SOPPIMATH *et al.*, 2001; SCHAFFAZICK *et al.*, 2003).

2.3 O que são nanocápsulas?

São estruturas coloidais constituídas por vesículas de um fino invólucro de polímero biodegradável e uma cavidade central com núcleo oleoso, no qual a substância ativa encontra-se dissolvida, sendo, por isso, consideradas um sistema reservatório, o qual apresenta diâmetro submicrométrico, variando entre 10 a 1000 nm. O componente ativo representado na Figura 1, ao invés de estar dissolvido na cavidade central oleosa, pode se adsorver à parede polimérica (SOPPIMATH *et al.*, 2001; WEISS, 2001; SCHAFFAZICK *et al.*, 2003).

Também, é possível desenvolver nanocápsulas lipofílicas contendo um núcleo aquoso, como demonstraram LAMBERT *et al.* (2000), utilizando poliisobutilcianoacrilato, o que aumenta o número de substâncias que podem ser carregadas. Por outro lado, há várias pesquisas voltadas para a preparação de nanopartículas utilizando polímeros hidrofílicos, como a quitosana (KUMAR, 2000; SOPPIMATH *et al.*, 2001).

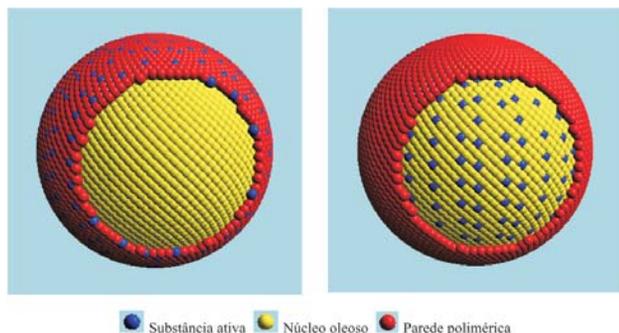


FIGURA 1 - Representação esquemática de nanocápsulas com a substância ativa: (a) adsorvida à parede polimérica, e (b) dissolvida no núcleo oleoso.

As nanocápsulas começaram a ser estudadas como sistemas carreadores de fármacos, em meados dos anos 90 (KREUTER, 1994; KUMAR, 2000; SOPPIMATH *et al.*, 2001; RAFFIN *et al.*, 2003). Nos últimos anos, pesquisadores têm buscado o controle da liberação de substâncias em sítios de ação específicos no organismo, com o propósito de melhorar o resultado da terapia farmacológica (KREUTER, 1994; SOPPIMATH *et al.*, 2001), e os sistemas poliméricos nanoparticulados, como as nanocápsulas, apresentam aplicações potenciais para a administração de moléculas terapêuticas (SOPPIMATH *et al.*, 2001; SCHAFFAZICK *et al.*, 2003).

Com o desenvolvimento destes novos sistemas, existe a possibilidade de se vetorizar uma substância ativa, ou seja, buscar uma liberação seletiva desta em órgãos (por exemplo, a pele), tecidos ou células, direcionando-a ao local específico do corpo no qual sua atividade se faça necessária. Deste modo, é possível aumentar

a eficácia e diminuir a toxicidade da substância por proporcionar um aumento da concentração da mesma em sítios específicos e/ou a redução dos efeitos tóxicos em sítios não-específicos (KREUTER, 1994).

Somando-se também que na área cosmética as nanocápsulas despertaram um grande interesse, por parte de fabricantes, como uma nova opção para obter melhores resultados de seus produtos. Laboratórios de grande porte em todo o mundo apostaram na idéia de pesquisar o desempenho destas nanoestruturas em suas formulações, resultando em diversos produtos baseados neste recurso.

3. COMO AS NANOCÁPSULAS SÃO PREPARADAS E QUAIS AS MATÉRIAS-PRIMAS UTILIZADAS

A discussão pormenorizada das técnicas de preparação de nanocápsulas vai além do âmbito desta revisão. A obtenção das nanocápsulas tem sido realizada por duas técnicas principais, que são a deposição interfacial de polímeros pré-formados (ESPUELAS *et al.*, 1997; QUINTANAR-GUERRERO *et al.*, 1997; QUINTANAR-GUERRERO *et al.*, 1998; MARCHAIS *et al.*, 1998; SANTOS-MAGALHÃES *et al.*, 2000), e a polimerização interfacial de monômeros dispersos. Independentemente do método de preparação, os produtos são obtidos como suspensões coloidais aquosas (GALLARDO *et al.*, 1993; CHOUINARD *et al.*, 1994; LENAERTS *et al.*, 1995; SAKUMA *et al.*, 1997; LAMBERT *et al.*, 2000; SCHAFFAZICK *et al.*, 2003).

Nas pesquisas que verificam o efeito de nanocápsulas em formulações para aplicação tópica, a técnica de deposição interfacial é a mais freqüente, até o momento, sendo que o polímero utilizado é geralmente a poli(epsilon-caprolactona) (ALVAREZ-ROMAN *et al.*, 2001; LBOUTOUNNE *et al.*, 2002; JIMÉNEZ *et al.*, 2004).

Vale salientar a possibilidade de acrescentar como metodologia a tecnologia de produção de nanopartículas utilizando fluido supercrítico, que se apresenta como um assunto de interesse na área, devido à sua propriedade de fornecer nanopartículas atóxicas. Métodos convencionais, tais como a polimerização *in situ*, freqüentemente requerem a utilização de solventes tóxicos e/ou tensoativos.

Portanto, algumas pesquisas têm direcionado esforços para desenvolver a encapsulação de forma segura no que tange à composição do meio em que é realizada a produção das nanoestruturas. Fluidos supercríticos estão se tornando alternativas atrativas, por proporcionarem um modo de fácil produção, e o método pode ser utilizado para processar partículas com alta pureza e sem nenhum traço de solventes orgânicos, de uma maneira economicamente viável (SOPPIMATH *et al.*, 2001).

4. APLICAÇÕES COSMÉTICAS

4.1 Artigos científicos

Na busca por material científico indexado em bancos de dados, foram encontrados poucos trabalhos direcionados especificamente a nanocápsulas em cosméticos. A escassez de informações técnico-científicas talvez possa ser explicada pelo fato de que a utilização de nanocápsulas em cosméticos é bem mais recente que o uso das mesmas em fármacos, para os quais já há um número bem maior de estudos publicados. A busca pelos artigos científicos foi realizada, através do acesso a bancos de dados (ISI Web of Science^o e Pub Med).

ALVAREZ-ROMAN *et al.* (2001) estudaram nanocápsulas contendo metoxicinamato de octila (OMC), um filtro solar lipofílico, verificando que estas proporcionaram uma liberação

contínua da substância em um modelo utilizando pele de porco. A intenção do estudo foi verificar o efeito das nanocápsulas na fotoproteção. Foi observado que a proteção contra eritema induzido por radiação ultravioleta foi significativamente maior ($p < 0.05$) a partir do gel contendo nanocápsulas, as quais foram produzidas utilizando poli(epsilon-caprolactona) pelo método de deposição interfacial. A taxa de encapsulação foi alta ($99 \pm 1\%$ da concentração inicial de OMC), sendo obtidas nanocápsulas com um diâmetro médio de 300 nm. Segundo os autores, os resultados apresentados sugerem que as nanopartículas, devido à sua alta área superficial específica, são capazes de cobrir eficientemente a superfície da pele e melhorar a habilidade do protetor solar em inibir o eritema. Os pesquisadores destacaram que os resultados deste estudo enfatizam o potencial de nanocápsulas como novos sistemas de distribuição de substâncias ativas na pele.

Em outro estudo sobre nanocápsulas contendo OMC, JIMÉNEZ *et al.* (2004) compararam o desempenho do ativo na forma livre e na forma encapsulada, sendo preparadas quatro emulsões A/O e O/A contendo OMC. A técnica utilizada para preparar as nanocápsulas foi a de deposição interfacial, utilizando poli(epsilon-caprolactona), e as formulações foram aplicadas em pele de porco num estudo *in vitro*. As nanocápsulas obtidas apresentaram um diâmetro médio de 374 nm e uma alta percentagem de encapsulação (97,52%).

Os autores verificaram que as nanocápsulas diminuíram a penetração cutânea do OMC, restando esta substância na superfície da pele, o que é fundamental para uma efetiva fotoproteção. Além disso, proporcionaram uma liberação contínua aumentando, conseqüentemente, o tempo de contato do ativo com a superfície da pele. Diante dos resultados, os pesquisadores salientaram que emulsões contendo nanocápsulas podem ser utilizadas como carreadores de moléculas ativas, sendo novos tipos de sistemas de aplicação de substâncias na pele. Os dados demonstram que a aplicabilidade das nanocápsulas em produtos destinados à fotoproteção representa um vasto potencial de mercado.

Nanocápsulas contendo o antisséptico clorexidina aumentam o tempo de contato desta substância com a pele, como verificaram LBOUTOUNNE *et al.* (2002) utilizando pele de porco. As nanoestruturas foram preparadas utilizando poli(epsilon-caprolactona), através do método de deposição interfacial, e proporcionaram uma liberação contínua da substância por pelo menos 8 horas. Houve uma alta taxa de encapsulação do antisséptico, corroborando com JIMÉNEZ *et al.* (2004). A concentração residual de clorexidina no estrato córneo foi três vezes maior utilizando a suspensão de nanocápsulas em hidrogel em relação à formulação contendo a substância ativa não-encapsulada, proporcionando uma atividade antimicrobiana tópica prolongada contra *Staphylococcus epidermidis*.

Segundo BOUCHEMAL *et al.* (2004), o alfa-tocoferol (vitamina E) é largamente utilizado como antioxidante em muitos cosméticos, mas apresenta uma rápida degradabilidade, devido à sua sensibilidade à luz, ao calor e ao oxigênio. Os pesquisadores relatam que carreadores capazes de encapsular substâncias ativas, tais como nanocápsulas, são uma oportunidade atraente para proteger moléculas contra a degradação.

Este grupo de pesquisa produziu nanocápsulas de alfa-tocoferol, utilizando o polímero poliuretano e poli(éter uretano), através de uma nova técnica que engloba a policondensação interfacial (MONTASSER *et al.*, 2001) combinada com emulsificação espontânea. Os autores verificaram que o método oferece numerosas vantagens, quando comparado à técnica clássica de policondensação interfacial.

Eles destacam que uma das vantagens destes sistemas nanométricos está em apresentar uma enorme área superficial, o que

torna tais dispositivos convenientes para importantes aplicações cosméticas e farmacêuticas, bem como formulações tópicas de substâncias lipofílicas encapsuladas para uma liberação homogênea.

4.2 Mercado

Se, por um lado, encontrou-se pouco material científico sobre o tema, por outro, verificou-se que há várias empresas do setor cosmético investindo em pesquisas para identificar quais os benefícios que as nanocápsulas podem oferecer. Empresas do ramo, em todo o mundo, estão demonstrando interesse em desenvolver formulações contendo este recurso, colocando à disposição do consumidor linhas de cosméticos em que destacam as vantagens das nanocápsulas como o diferencial do produto (**Tabela 1**). Tudo isso parece indicar que os estudos independentes realizados por estas empresas sustentam um resultado positivo quanto aos efeitos que as nanocápsulas podem proporcionar.

TABELA 1 - Vantagens oferecidas pelos sistemas nanoencapsulados.

Aumento da eficácia dos produtos.
Melhoria na resistência natural da pele, ajudando a reparar e a fortalecer camadas mais profundas
Incremento na eficácia de ação da substância.
Aumento da estabilidade e eficiência de ação do ativo.
Liberação gradual em doses favoráveis.

Foi realizado um levantamento no mercado nacional e internacional, a fim de apresentar uma relação de empresas cosméticas que comercializam produtos baseados em nanocápsulas. Laboratórios, como L'Oreal Paris e Lancôme, disponibilizam diversos produtos oferecendo as vantagens da nova tecnologia. Nas preparações cosméticas mais variadas, como creme, gel, gel-creme, loções e até sprays, encontram-se ativos como as vitaminas A e E, triceramidas, retinol e beta-caroteno contidos em nanocápsulas, conforme apresentado na **Tabela 2**.

TABELA 2. Nanocápsulas no mercado de cosméticos.

EMPRESA	ATIVOS	FORMAS COSMÉTICAS
L'Oreal Paris	Vitaminas A e E, retinol, beta-caroteno	Creme, loção
Lancôme	Vitaminas A e E, retinol, beta-caroteno, ceramidas, licopeno	Creme, gel, gel-creme, loção, spray
Vichy	Vitamina A	Creme
Ziaja Cosmetics	Retinol	Creme
Matis	Complexo de despigmentação	Creme

As vantagens apontadas pelas empresas (**Tabela 1**) são o fato de que as nanocápsulas preservam as propriedades originais dos ativos nelas contidos por um período maior, por melhorarem sua estabilidade, carregam os ativos às camadas mais profundas da pele, fazendo com que a ação dos mesmos seja mais efetiva, e asseguram a liberação gradual dos ativos em doses favoráveis para prevenir irritações de pele e prolongar sua ação. Pode-se citar o caso das nanocápsulas de vitamina E produzidas pela Lancôme, às quais atribui-se a capacidade de liberar uma quanti-

dade de ativo até trinta vezes maior nas camadas internas da epiderme.

Durante a pesquisa, evidenciou-se a existência de empresas que comercializam nanocápsulas para aplicações cosméticas. Há um laboratório especializado em comercializar nano e microcápsulas, sediado em Berlin (*Capsulation NanoScience AG*). A empresa destaca seu método único de encapsulação, com tecnologia patenteada, salientando o potencial de seus produtos como sistemas de distribuição para utilização em cosméticos funcionais e medicamentos e, também, para aplicação em outros tipos de produtos, como nutracêuticos, material para diagnóstico, biosensores, catalizadores, papel e tinta.

Outra empresa, Lipotec S.A., localizada na Espanha, comercializa nanocápsulas de retinol para utilização em cosméticos, além de desenvolver tecnologias focadas em aplicações farmacêuticas e em indústrias de alimentos. A existência de empresas do gênero pode indicar uma tendência em adotar a nanotecnologia como ferramenta de uso corrente num futuro próximo.

5. CONCLUSÕES

A nanotecnologia está sendo um dos principais recursos para o desenvolvimento e inovação na área cosmética. As empresas do ramo destinam recursos para pesquisar esta nova opção tecnológica, sinalizando uma opção importante no combate à depreciação celular cutânea.

Com base no que foi relatado nas pesquisas científicas citadas, as nanocápsulas são capazes de melhorar a distribuição, na pele, das substâncias incorporadas aos cosméticos. Os estudos confirmam propriedades atribuídas às nanocápsulas pelas empresas que as comercializam em seus produtos: um aumento no tempo de retenção de substâncias ativas, proporcionando um contato mais duradouro do ativo com a pele; um controle da liberação, fazendo com que haja uma distribuição gradual da substância, e uma maior proteção da molécula ativa contra possíveis degradações provenientes do meio. Por todos os dados descritos, as nanocápsulas apresentam-se como um novo e eficiente sistema de liberação de ativos na pele.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALVAREZ-ROMÁN, R.; BARRÉ, G.; GUY, R.H.; FESSI, H. Biodegradable polymer nanocapsules containing a sunscreen agent: preparation and photoprotection. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* v.52, p.191-195, 2001.
- ANSEL, H.C.; POPOVICH, N.G.; ALLEN, L.V. (Ed.) *Farmacotécnica: Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos*. 6. Ed. São Paulo: Premier, 2000. 568p.
- BOUCHEMAL, K.; BRIANÇON, S.; PERRIER, E.; FESSI, H.; BONNET, I.; ZYDOWICZ, N. Synthesis and characterization of polyurethane and poly(ether urethane) nanocapsules using a new technique of interfacial polycondensation combined to spontaneous emulsification. *Int. J. Pharm.* v.269, p.89-100, 2004.
- CAPSULATION NANOSCIENCE AG. Disponível em: <http://www.capsulation.com/www/html/company/overview/index.html> e <http://www.capsulation.com/www/html/technology/overview/index.html>. Acesso em: 04 jun. 2004.
- CHOUINARD, F.; BUCZKOWSKI, S.; LENAERTS, V. Poly(Alkylcyanoacrylate) Nanocapsules: Physicochemical Characterization and Mechanism of Formation. *Pharm. Res.* v.11, p.869-874, 1994.
- CUA, A.B.; WILHELM, K.P.; MAIBACH, H.I. Elastic properties of human skin: relation to age, sex and anatomical region. *Arch. Dermatol. Res.* v.282, p.283-288, 1990.
- DANIELS, R. Galenic principles of modern skin care products. 2001. Disponível em: http://www.scf-online.com/english/25_e/galenic_25_e.htm. Acesso em: 01 jun. 2004.
- EDWARDS, C.; MARKS, R. Evaluation of biomechanical properties of human skin. *Clin. Dermatol.* v.13, p.375-380, 1995.
- EMBIL, K.; NACHT, S. The microspunge delivery system: a topical delivery system with reduced irritancy incorporating multiple triggering mechanisms for the release of actives. *J. Microencapsul.* v.5, p.575-588, 1996.
- ESPUELAS, M.S.; LEGRAND, P.; IRACHE, J.M.; GAMAZO, C.; ORECCHIONI, A.M.; DEVISSAGUET, J.P.; YGARTUA, P. Poly(ϵ -caprolacton) nanospheres as an alternative way to reduce amphotericin B toxicity. *Int. J. Pharm.* v.158, p.19-27, 1997.
- FESSI, H.; PUISIEUX, F.; DEVISSAGUET, J.P.; AMMOURY, N.; BENITA, S. Nanocapsule formation by interfacial polymer deposition following solvent displacement. *Int. J. Pharm.* v.55, p.R1-R4, 1989.
- GALLARDO, M.M.; COUARRAZE, G.; DENIZOT, B.; TREPPEL, L.; COUVREUR, P.; PUISIEUX, F. Study of the mechanisms of formation of nanoparticles and nanocapsules of polyisobutyl-2-cyanoacrylate. *Int. J. Pharm.* v.100, p.55-64, 1993.
- JENNING, V.; GYSLER, A.; SCHÄFER-KORTING, M.; GOHLA, S.H. Vitamin A loaded solid lipid nanoparticles for topical use: occlusive properties and drug targeting to the upper skin. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* v.49, p.211-218, 2000.
- JIMÉNEZ, M.M.; PELLETIER, J.; BOBIN, M.F.; MARTINI, M.C. Influence of encapsulation on the in vitro percutaneous absorption of octyl methoxycinnamate. *Int. J. Pharm.* v.272, p.45-55, 2004.
- KREUTER, J. Nanoparticles. In: KREUTER, J. *Colloidal Drug Delivery Systems*. New York: Marcel Dekker, 1994. p.219-342.
- KUMAR, M.N.V.R. Nano and Microparticles as Controlled Drug Delivery Devices. *J. Pharm. Sci.* v.3, p.234-258, 2000.
- LAMBERT, G.; FATTAL, E.; PINTO-ALPHANDARY, H.; GULIK, A.; COUVREUR, P. Polyisobutylcyanoacrylate Nanocapsules Containing an Aqueous Core as a Novel Colloidal Carrier for the Delivery of Oligonucleotides. *Pharm. Res.* v.17, p.707-714, 2000.
- LBOUTOUNNE, H.; CHAULET, J.F.; PLOTON, C.; FALSON, F.; PIROT, F. Sustained ex vivo skin antiseptic activity of chlorhexidine in poly(ϵ -caprolactone) nanocapsule encapsulated form and as a digluconate. *J. Control. Rel.* v.82, p.319-334, 2002.
- LENAERTS, V.; LABIB, A.; CHOUINARD, F.; ROUSSEAU, J.; ALI, H.; VAN LIER, J. Nanocapsules with a Reduced Liver Uptake: Targeting of Phthalocyanines to EMT-6 Mouse Mammary Tumour in vivo. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* v.41, p.38-43, 1995.
- LÉVEQUE, J.L.; DE RIGAL, J. In vivo measurement of the stratum corneum elasticity. *Bioeng. Skin.* v.1, p.13-23, 1985.
- LIPOTEC S.A. Disponível em: <http://www.lipotec.com/ficha.asp?pProd=94>. Acesso em: 25 jun. 2004.
- MAGDASSI, S. Delivery Systems in Cosmetics. *Colloids Surface* v.123-124, p.671-679, 1997.
- MANSCHOT, J.F.M.; BRAKKEE, A.J.M. Seasonal variations in mechanical properties of human skin. *Bioeng. Skin.* v.3, p.25-33, 1987.
- MARCHEIS, H.; BENALI, S.; IRACHE, J.M.; THARASSELBLOCH, C.; LAFONT, O.; ORECCHIONI, A.M. Entrapment Efficiency and Initial Release of Phenylbutazone from Nanocapsules Prepared from Different Polyesters. *Drug Dev. Ind. Pharm.* v.24, p.883-888, 1998.
- MASINI, V.; BONTE, F.; MEYBECK, A.; WEPIERRE, J. Cutaneous bioavailability in hairless rats of tretinoin in liposomes or gel. *J. Pharm. Sci.* v.82, p.17-21, 1993.

- MONTASSER, I., FESSI, H., BRIANÇON, S., LIETO, J. Procédé de préparation de particules colloïdales sous forme de nanocapsules. WO0168235, 2001.
- NACHT, S. Encapsulation and other topical delivery systems. *Cosmetics Toiletries*. v.110, p.25-30, 1995.
- PIÉRARD, G.E.; LAPIÈRE, C.M. Physiopathological variations in the mechanical properties of the skin. *Arch. Dermatol. Res*. v. 260, p.231-239, 1997.
- QUINTANAR-GUERRERO, D.; ALLÉMANN, E.; DOELKER, E.; FESSI, H. A mechanistic study of the formation of polymer nanoparticles by the emulsification-diffusion technique. *Colloid. Polym. Sci.* v.275, p.640-647, 1997.
- QUINTANAR-GUERRERO, D.; ALLÉMANN, E.; FESSI, H.; DOELKER, E. Preparation Techniques and Mechanisms of Formation of Biodegradable Nanoparticles from Preformed Polymers. *Drug Dev. Ind. Pharm.* v.24, p.1113-1128, 1998.
- RAFFIN, R.P.; OBACH, E.S.; MEZZALIRA, G.; POHLMANN, A.R.; GUTERRES, S.S. Nanocápsulas Poliméricas Secas Contendo Indometacina: Estudo de Formulação e de Tolerância Gastrointestinal em Ratos. *Acta Farm. Bonaer.* v.22, p.163-172, 2003.
- SAKUMA, S.; SUZUKI, N.; KIKUCHI, H.; HIWATARI, K.I.; ARIKAWA, K.; KISHIDA, A.; AKASHI, M. Oral peptide delivery using nanoparticles composed of novel graft copolymers having hydrophobic backbone and hydrophilic branches. *Int. J. Pharm.* v.149, p.93-106, 1997.
- SANTOS-MAGALHÃES, N.S.; PONTES, A.; PEREIRA, V.M.W.; CAETANO, M.N.P. Colloidal carriers for benzathine penicillin G: Nanoemulsions and nanocapsules. *Int. J. Pharm.* v.208, p.71-80, 2000.
- SCHÄFER-KORTING, M.; KORTING, H.C.; PONCE-PÖSCHL, E. Liposomal tretinoin for uncomplicated acne vulgaris. *Clin. Invest.* v.72, p.1086-1091, 1994.
- SCHAFFAZICK, S.R.; GUTERRES, S.S.; FREITAS, L.L.; POHLMANN, A.R. Caracterização e estabilidade físico-química de sistemas poliméricos nanoparticulados para administração de fármacos. *Química Nova*. v.26, p.726-737, 2003.
- SOPPIMATH, K.S.; AMINABHAVI, T.M.; KULKARNI, A.R.; RUDZINSKI, W.E. Biodegradable polymeric nanoparticles as drug delivery devices. *J. Control. Rel.* v.70, p.1-20, 2001.
- WEISS, V. *Avaliação Tecnológica de Suspensões e Nebulizados de Nanocápsulas e Nanoesferas Contendo Indometacina*. 2001. 165 p. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul-UFRGS, Porto Alegre.
- WELSS, T.; BASKETTER, D.A.; SCHRÖDER, K.R. In vitro skin irritation: facts and future. State of the art review of mechanisms and models. *Toxicol. in Vitro*. v.18, p.231-243, 2004.
- WESTER, R.; PATEL, R.; NACHT, S.; LEYDEN, J.; MELENDRÉS, J.; MAIBACH, H. Controlled release of benzoyl peroxide from a porous microsphere polymeric system can reduce topical irritancy. *J. Am. Acad. Dermatol.* v.24, p.720-726, 1991.
- WISSING, S.A.; MÜLLER, R.H. The influence of solid lipid nanoparticles on skin hydration and viscoelasticity – in vivo study. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* v.56, p.67-72, 2003.